

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

C07C 251/68 (2006.01)

C07C 251/50 (2006.01)

A01N 37/50 (2006.01)

专利号 ZL 200510047156.6

[45] 授权公告日 2009年1月28日

[11] 授权公告号 CN 100455561C

[22] 申请日 2005.9.8

[21] 申请号 200510047156.6

[73] 专利权人 沈阳化工研究院

地址 110021 辽宁省沈阳市铁西区沈辽东路8号

[72] 发明人 李斌 相东 李志念 吴鸿飞

张弘 罗思让 史思迪

[56] 参考文献

CN1383424A 2002.12.4

审查员 李哲

[74] 专利代理机构 沈阳科威专利代理有限责任公司

代理人 丛凤兰

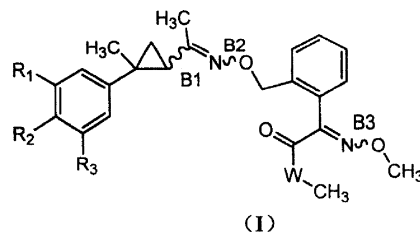
权利要求书1页 说明书9页

[54] 发明名称

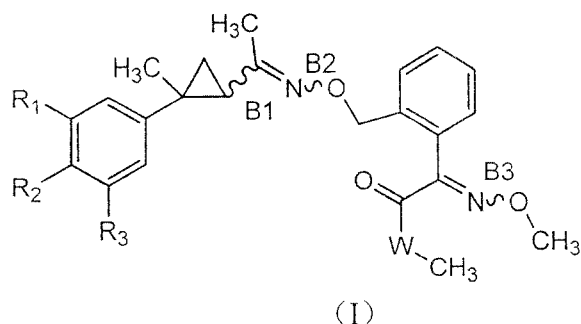
一种1-苯基-1-甲基环丙烷类化合物及其应用

[57] 摘要

本发明公开了一种1-苯基-1-甲基环丙烷类化合物，如通式(I)所示：其中： R_1 为卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 卤烷基或 C_1-C_3 烷氧基； R_2 为H、卤素、 C_1-C_3 烷基； R_3 为H、卤素、 C_1-C_3 烷基；W为O或NH；及其立体异构体。本发明的化合物具有优异杀菌、杀虫活性，可用于防治植物病害和虫害。



1、一种 1-苯基-1-甲基环丙烷类化合物，如通式 (I) 所示：



其中：

R₁ 为甲基；

R₂ 为氟；

R₃ 为 H 或甲基；

W 为 O 或 NH；

B1 键与邻近的苯环为反式；

B2 键与 B1 键为反式；

B3 键与邻近的苯环为顺式。

2、权利要求 1 所述的化合物用于控制植物病害的用途。

3、权利要求 1 所述的化合物用于控制虫害的用途。

4、一种杀菌、杀虫组合物，含有如权利要求 1 所述的通式 (I) 化合物的活性组分和农业上可接受的载体，组合物中活性组分的重量百分含量为 1-99%。

5、一种控制植物病害的方法，其特征在于：将权利要求 4 所述的组合物以每公顷 10 克到 1000 克的有效剂量施于需要控制病害的植物上。

6、一种控制虫害的方法，其特征在于：将权利要求 4 所述的组合物以每公顷 100 克到 1000 克的有效剂量施于需要控制的害虫或其生长的介质上。

一种 1-苯基-1-甲基环丙烷类化合物及其应用

技术领域

本发明属于杀菌、杀虫剂领域。涉及一种 1-苯基-1-甲基环丙烷类化合物及其应用。

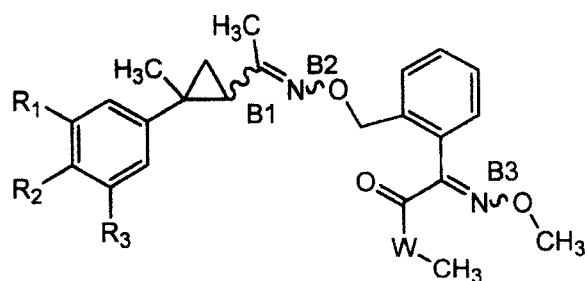
背景技术

由于杀菌剂或杀虫剂在使用一段时间后，病害或害虫会对其产生抗性，因此，需要不断发明新型的和改进的具杀菌或杀虫活性的化合物和组合物。

某些具有杀菌活性的 1-(4-取代)苯基-1-甲基环丙烷类化合物的制备已有报道 (WO01/87826A1)。但如本发明所示的 1-(3-取代或 4, 5-二取代或 3, 4, 5-三取代)苯基-1-甲基环丙烷类化合物的制备及其杀菌、杀虫活性未见公开。

发明内容

本发明提供了一种结构新颖的 1-(3-取代或 3, 4-二取代或 3, 4, 5-三取代)苯基-1-甲基环丙烷类化合物，如通式 (I) 所示：



I

其中：

- R₁ 为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₃ 卤烷基或 C₁-C₃ 烷氧基；
- R₂ 为 H、卤素、C₁-C₃ 烷基；
- R₃ 为 H、卤素、C₁-C₃ 烷基；
- W 为 O 或 NH；
- 及其立体异构体。

所述的立体异构体包括 B1 键与邻近的苯环为反式或顺式；B2 键与 B1 键为反式或顺式；B3 键与邻近的苯环为反式或顺式。

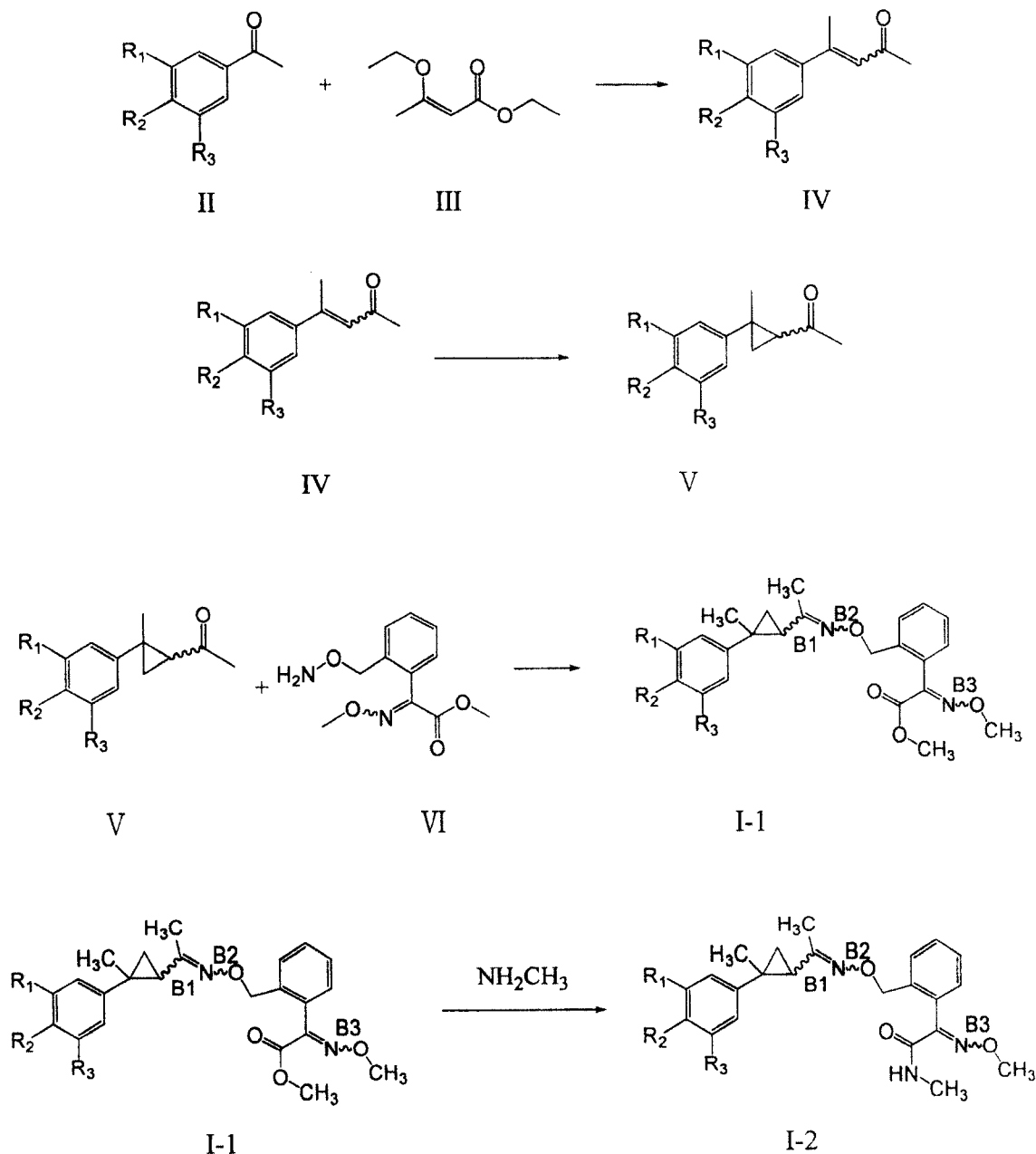
本发明中较为优选的化合物为通式 (I) 中：

- R₁ 为卤素、C₁-C₄ 烷基或 C₁-C₃ 卤烷基；
- R₂ 为 H、卤素、C₁-C₃ 烷基；
- R₃ 为 H、卤素、C₁-C₃ 烷基；
- W 为 O 或 NH；
- B1 键与邻近的苯环为反式；
- B2 键与 B1 键为反式；
- B3 键与邻近的苯环为顺式。

通式中所指的烷基包括直链或支链烷基。卤烷基是指烷基被一个或多个卤原子取代的基

团。烷氧基是指直链或支链形式，末端连有氧原子的基团，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基等。卤素是指氟、氯、溴、碘。

本发明的通式化合物 (I) 可由如下方法制备：



原料取代苯乙酮 (II) (可由市场购买到) 与 III (参考下列文献制备: Smissman E. E. *et al.* J. Org. Chem. 1964, 29, 3161), 在碱的存在下如氢氧化钠、甲醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠等, 溶于适宜的溶剂如氯仿、二氯甲烷、四氯化碳、己烷、苯、甲苯、乙酸乙酯、DMF、THF、二甲基亚砷或二氧六环等, 温度为-10⁰C 到沸点下反应 0.5-48 小时制得化合物 (IV)。

化合物 (IV) 与三甲基氧化硅卤化物 (可由市场上购买到), 在碱的存在下如氢氧化钠、甲醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠等, 溶于适宜的溶剂如氯仿、二氯甲烷、四氯化碳、己烷、苯、甲苯、乙酸乙酯、DMF、THF、二甲基亚砷或二氧六环等, 温度为-10⁰C 到沸点下反应 0.5-48 小时制得化合物 (V)。

化合物(V)在适宜的溶剂中,与(VI)(N-甲氧基与苯环可以为顺式或反式,或二者的混合物,参考下列文献制备:US5194662)。温度为 -10°C 到沸点下反应0.5-48小时制得化合物(I-1)。溶剂可为氯仿、二氯甲烷、四氯化碳、甲醇、乙醇、己烷、苯、甲苯、乙酸乙酯、DMF、THF或二氧六环等。加入酸类物质,如硫酸、盐酸或醋酸等对反应有利。

化合物(I-1)在适宜的溶剂中,与甲胺水溶液,温度为 -10°C 到沸点下反应0.5-48小时制得化合物(I-2)。溶剂可为氯仿、二氯甲烷、四氯化碳、甲醇、乙醇、己烷、苯、甲苯、乙酸乙酯、DMF、THF或二氧六环等。

根据反应条件的差异或起始原料的不同,化合物(IV)、化合物(V)、化合物(I-1)和化合物(I-2)均有可能存在立体异构现象。例如B1键与邻近的苯环可以为反式或顺式;B2键与B1键可以为反式或顺式;B3键与邻近的苯环可以为反式或顺式。通过选择适当的起始原料或控制反应条件,可以得到一种异构体过量的产物或单一异构体。也可以通过粗产物进行常规手段的分离,例如通过柱色谱、重结晶等方法,得到单一异构体。

本发明部分通式(I)化合物如表1所示:

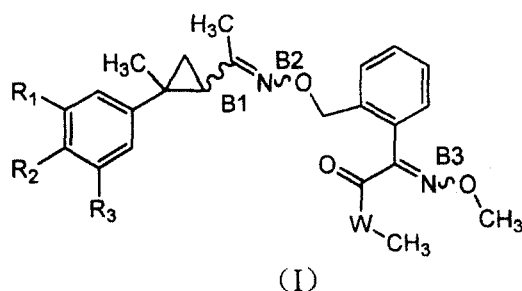


表 1:

化合物	W	R ₁	R ₂	R ₃	B1 (相对于苯环)	B2 (相对于B1)	B3 (相对于苯环)
1	O	Cl	H	H	反式	反式	顺式
2	O	F	H	H	反式	反式	顺式
3	O	Br	H	H	反式	反式	顺式
4	O	CH ₃	H	H	反式	反式	顺式
5	O	CF ₃	H	H	反式	反式	顺式
6A	O	CH ₃	F	H	反式	反式	顺式
6B	O	CH ₃	F	H	反式	顺式	顺式
7	O	CH ₃	F	CH ₃	反式	反式	顺式
8	NH	Cl	H	H	反式	反式	顺式
9	NH	F	H	H	反式	反式	顺式
10	NH	CH ₃	H	H	反式	反式	顺式
11	NH	CF ₃	H	H	反式	反式	顺式
12	NH	CH ₃	F	H	反式	反式	顺式
13	NH	CH ₃	F	CH ₃	反式	反式	顺式

表 1 中化合物的 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 数据如下:

化合物	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) ppm
1	7.445-7.356 (m, 3H), 7.239-7.108 (m, 5H), 4.983 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.874 (s, 3H), 1.964 (s, 3H), 1.718-1.689 (t, 1H), 1.383-1.346 (t, 1H), 1.204 (s, 3H), 1.176-1.148 (m, 1H)
2	7.469-7.337 (m, 3H), 7.284-7.163 (m, 2H), 7.032-6.854 (m, 3H), 4.984 (s, 2H), 4.050 (s, 3H), 3.860 (s, 3H), 1.958 (s, 3H), 1.744-1.694 (t, 1H), 1.391-1.353 (t, 1H), 1.212 (s, 3H), 1.183-1.139 (m, 1H)
3	7.445-7.298 (m, 3H), 7.190-7.152 (m, 5H), 4.978 (s, 2H), 4.50 (s, 3H), 3.861 (s, 3H), 1.962 (s, 3H), 1.714-1.686 (t, 1H), 1.379-1.341 (t, 1H), 1.198 (s, 3H), 1.170-1.126 (m, 1H)
4	7.455-7.365 (m, 3H), 7.193-7.168 (m, 2H), 7.080-6.986 (m, 3H), 4.988 (s, 2H), 4.052 (s, 3H), 3.863 (s, 3H), 2.342 (s, 3H), 1.979 (s, 3H), 1.745-1.716 (t, 1H), 1.375-1.336 (t, 1H), 1.212 (s, 3H), 1.202-1.155 (m, 1H)
5	7.485-7.375 (m, 6H), 7.215-7.189 (m, 2H), 7.987 (s, 2H), 4.056 (s, 3H), 3.868 (s, 3H), 1.977 (s, 3H), 1.775-1.747 (t, 1H), 1.418-1.389 (t, 1H), 1.233 (s, 3H), 1.213-1.185 (m, 1H)
6A	7.441-7.353- (m, 3H), 7.189-6.863 (m, 4H), 4.986 (s, 2H), 4.049 (s, 3H), 3.860 (s, 3H), 2.257-2.250 (d, 3H), 1.977 (s, 3H), 1.704-1.678 (t, 1H), 1.353-1.324 (t, 1H), 1.181 (s, 3H), 1.163-1.130 (m, 1H)
6B	7.533-7.472 (m, 1H), 7.407-7.377 (m, 2H), 7.210-7.032 (m, 3H), 6.783-6.750 (t, 1H), 5.025 (s, 2H), 3.948 (s, 3H), 3.707 (s, 3H), 2.104-2.101 (m, 1H), 2.081 (s, 3H), 1.849 (a, 3H), 1.196-1.168 (m, 1H), 1.184 (s, 3H), 0.955-0.933 (t, 1H)
7	7.475-7.336 (m, 3H), 7.208-7.185(d, 1H), 6.892-6.869 (d, 2H), 4.985 (s, 2H), 4.050 (s, 3H), 3.861 (s, 3H), 2.235-2.229 (d, 6H), 1.981 (s, 3H), 1.709 (t, 1H), 1.315-1.287 (t, 1H), 1.170 (s, 3H), 1.123-1.095 (m, 1H)
8	7.545-7.324 (m, 3H), 7.249-7.112 (m, 5H), 6.731 (s, 1H), 4.982 (s, 2H), 3.962 (s, 3H), 2.924-2.909 (d, 3H), 1.965 (s, 3H), 1.738-1.689 (t, 1H), 1.379-1.324 (m, 1H), 1.192 (s, 3H), 1.156-1.128 (m, 1H)
9	7.465-7.346 (m, 3H), 7.236-7.168 (m, 2H), 7.031-6.879 (m, 3H), 6.736 (s, 1H), 4.982 (s, 2H), 3.960 (s, 3H), 2.923-2.906 (d, 3H), 1.958 (s, 3H), 1.748-1.693 (t, 1H), 1.386-1.320 (m, 1H), 1.202 (s, 3H), 1.180-1.135 (m, 1H)
10	7.471-7.342 (m, 3H), 7.193-6.992 (m, 5H), 6.734 (s, 1H), 4.980 (s, 2H), 3.962 (s, 3H), 2.921-2.904 (d, 3H), 2.338 (s, 3H), 1.977 (s, 3H), 1.725-1.697 (t, 1H), 1.339-1.302 (m, 1H), 1.201 (s, 3H), 1.170-1.144 (m, 1H)

11	7.466-7.342 (m, 7H), 7.195-7.165 (m, 1H), 6.750 (s, 1H), 4.989 (s, 2H), 3.963 (s, 3H), 2.925-2.909 (d, 3H), 1.976 (s, 3H), 1.762-1.713 (t, 1H), 1.432-1.396 (m, 1H), 1.219 (s, 3H), 1.202-1.156 (m, 1H)
12	7.501-7.325 (m, 3H), 7.203-7.143 (m, 2H), 7.085-6.839 (m, 2H), 6.725 (s, 1H), 4.983 (s, 2H), 3.959 (s, 3H), 2.921-2.903 (d, 3H), 2.247 (s, 3H), 1.977 (s, 3H), 1.703-1.635 (m, 1H), 1.345-1.258 (m, 1H), 1.170 (s, 3H), 1.118-1.063 (m, 1H)
13	7.482-7.452 (m, 1H), 7.421-7.324 (m, 2H), 7.198-7.169 (m, 1H), 6.892-6.870 (d, 2H), 6.752-6.735 (d, 1H), 4.991 (s, 2H), 3.962 (s, 3H), 2.922-2.906 (d, 3H), 2.236-2.228 (d, 6H), 1.984 (s, 3H), 1.701-1.653 (m, 1H), 1.319-1.262 (m, 2H), 1.158 (s, 3H), 1.118-1.074 (m, 1H)

本发明的通式 (I) 化合物同时具有杀菌和杀虫活性。现已发现, 通式 (I) 化合物对霜霉病、白粉病等有较好的防治效果; 对粘虫、小菜蛾、桃蚜、朱砂叶蟥和淡色库蚊也有很好的控制效果。因此, 本发明还包括通式 (I) 化合物用于控制植物病害的用途和用于控制虫害的用途。

本发明还包括以通式 (I) 化合物为活性组分的杀菌、杀虫组合物。该杀菌、杀虫组合物中活性组分的重量百分含量在 1-99% 之间。该杀菌、杀虫组合物中还包括农业上可接受的载体。

本发明另外的实施方案为防治病害的方法, 该方法包括将本发明的杀菌、杀虫组合物施于所述的病害生长介质上, 如施于需要控制病害的植物上。通常选择的较为适宜有效量为每公顷 5 克到 5000 克, 优选有效量为每公顷 10 克到 1000 克。

本发明另外的实施方案为防治虫害的方法, 该方法包括将本发明的杀菌、杀虫组合物施于所述的害虫或其生长介质上, 如施于需要控制虫害的植物上。通常选择的较为适宜有效量为每公顷 50 克到 5000 克, 优选有效量为每公顷 100 克到 1000 克。

本发明的化合物可以制剂的形式施用叶面上。通式 (I) 化合物作为活性组分溶解或分散于载体中或配制成制剂以便作为杀菌或杀虫剂使用时更易于分散。例如: 这些化学制剂可被制成可湿性粉剂或乳油。在这些组合物中, 至少加入一种液体或固体载体, 并且当需要时可以加入适当的表面活性剂。

对于某些应用, 可在本发明的杀菌、杀虫组合物中加入一种或多种其它的杀菌剂或杀虫剂, 由此可产生附加的优点和效果。

本发明的化合物既可以单独使用也可以和其它已知的除草剂、植物生长调节剂或肥料等一起混合使用。

应明确的是, 在本发明的权利要求所限定的范围内, 可进行各种变换和改动。

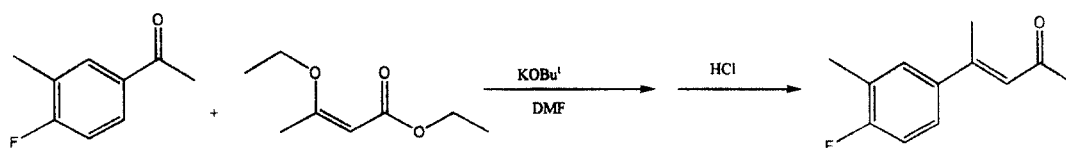
具体实施方式

下列合成实例、生测试验结果可用来进一步说明本发明, 但不意味着限制本发明。

合成实例

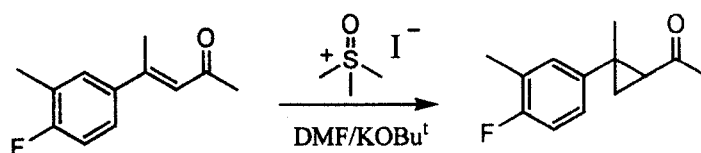
化合物 6A、6B 和 12 的合成:

1.



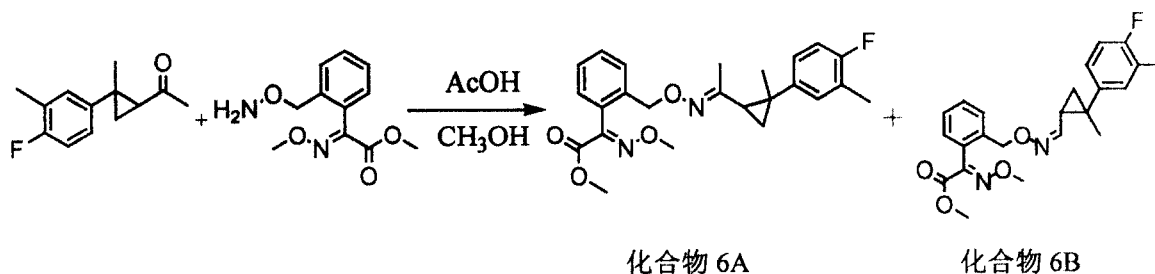
在 3000 毫升的反应瓶中加入 3-甲基-4 氟苯乙酮 (109.4 克, 0.72 摩尔), 烯酮? 2-乙氧基丁烯酸乙酯 (115 克, 0.72 摩尔) 和 500 毫升无水二甲基甲酰胺, 搅拌。然后加入叔丁醇钾 (89 克, 0.79 摩尔) 和 250 毫升二甲基甲酰胺的混合液。室温下反应过夜。将反应液倒入 1000 毫升水中, 用 3×200 毫升乙酸乙酯萃取除去未反应的原料, 水相用 6N 的盐酸中和至 pH2, 生成黄色固体, 过滤, 经水和环己烷洗涤后得到中间体酸。将固体投入 1000 毫升的反应瓶中, 加入 500 毫升 1N 的盐酸, 升温至 50℃脱羧, 至无气体放出。反应液冷至室温倾入 500 毫升水中, 用 3×200 毫升乙酸乙酯萃取, 有机相经水、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 浓缩后得到 100 克棕色油状物, 收率 69% (含量以 95%计)。经 ¹H NMR 分析为反式苯基烯酮 (即羰基与苯环在双键的异侧)。

2.



在 1000 毫升的反应瓶中加入三甲基氧化硅碘化物 (101.5 克, 0.461 摩尔)、叔丁醇钾 (51.8 克, 0.461 摩尔) 和 400 毫升二甲基甲酰胺, 室温下搅拌 1 小时, 然后快速加入反式苯基烯酮 (88.5 克, 0.461 摩尔) 和 100 毫升二甲基甲酰胺的混合液, 室温反应过夜。将反应液倒入 200 毫升的冰水中, 用 3×200 毫升乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 经水、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 浓缩后得到 105 克深棕色油状物, 经柱色谱提纯得 50 克浅棕色油状物, 收率为 50% (含量以 95%计)。¹H NMR 分析为反式苯基环丙烷基酮 (即羰基与苯环在环丙烷面的异侧)。

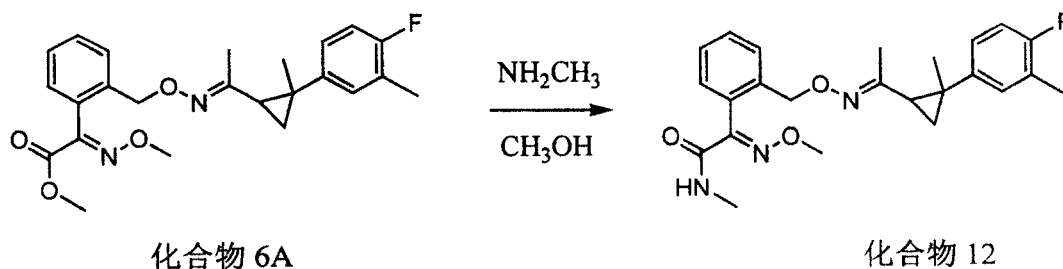
3.



在 1000 毫升的反应瓶中加入反式苯基环丙烷基酮 (26.8 克, 0.130 摩尔), 顺式氧胺 (N-甲氧基与苯环为顺式, 34 克, 0.143 摩尔), 500 毫升无水甲醇和 10 滴冰醋酸, 室温下反应过夜。反应液倾入 500 毫升水中, 用 3×200 毫升乙酸乙酯萃取, 有机相经水、1N 盐酸和饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 过滤浓缩后得浅黄色油状物 47 克, 经柱色谱提纯得 27 克 6A 和 3 克 6B (含量均以 95%计), 收率 54%。¹H NMR 分析 6A 为反式 (环丙烷基团

与相邻的 N-O 键为反式)；6B 为顺式 (环丙烷基团与相邻的 N-O 键为顺式)。

4



在 1000 毫升的反应瓶中加入 6A (46 克, 0.108 摩尔), 300 毫升甲醇, 和 50 毫升 40% 甲胺水溶液, 在室温下搅拌过夜。反应液倾入 500 毫升水中, 用 3×200 毫升乙酸乙酯萃取, 有机相经水、0.1N 盐酸和饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 过滤浓缩后得浅黄色油状物 40 克化合物 12, 收率 87% (含量以 95% 计)。

表 1 中的其他化合物可通过以上类似的方法制得。

生测实例:

1. 试验方法

杀菌活性的测定:

称取试验样品溶解入丙酮中 (丙酮: 药液 =9: 1), 加入含 0.1% 吐温 80 的水, 配制成所需浓度的药液 10 毫升。手持喷雾器, 将上述药液喷到作物苗上, 喷液量为 2 毫升/处理。处理后的试验材料自然晾干, 24 小时后用接种器将 5×10^5 个/毫升的测试病害的孢子囊悬浮液喷雾于作物苗上, 至叶片呈水浸状止。然后置于湿室内培养 (温度为 24°C, RH=100%, 12 小时光照), 4 天后调查化合物的抑菌活性。

调查结果用 100、99、95、90、95、80、70、50、0 九级来表示, 以“100”级代表无病和“0”级代表最严重的发病程度:

杀虫活性的测定:

称取试验样品溶解入丙酮中 (丙酮: 药液 =9: 1), 加入含 0.1% 吐温 80 的水, 配制成所需浓度的药液 10 毫升。手持喷雾器, 将上述药液喷到各种虫的试材上, 喷液量为 2 毫升/处理。处理后逐日观察幼虫的死亡情况, 计算幼虫死亡率。

2. 试验结果

本发明的通式 (I) 化合物杀菌、杀虫活性测试结果见表 2、表 3 和表 4。

表 2: 部分通式 (I) 化合物对黄瓜霜霉病的杀菌活性

浓度 ppm 化合物 杀菌活性	200	50	25	12.5	6.25	3.125
1	98	70	80	*	0	
2	80	50	55		40	
3	85	65	70		35	
4	100	99	95		98	
6A	100	100		100		100
6B			95	85	90	65
7	100	100		100		100
8	100	100	98		95	
9	100	100	99		100	
10	98	90	95		98	
11	100	100	98		100	
12	100	100		100		95
13	100	100	100	100	85	70

*: 空格表示未测, 下同。

表 3: 部分通式 (I) 化合物对小麦白粉病的杀菌活性

浓度 ppm 化合物 杀菌活性	25	6.25	1.56
1	70	0	0
3	99	95	70
4	99	50	0
5	99	95	0
6A	85	60	30
6B	50	30	0
8	70	50	0
9	70	50	0
10	80	40	0
11	98	100	60
12	100	75	95

表 4：部分通式 (I) 化合物的杀虫活性

化合物	化合物杀虫活性 (600 mg/L)				
	粘虫	小菜蛾	桃蚜	朱砂叶螨	淡色库蚊
1	100	100	100	75	100
2	100	25	95	75	100
3	100	75	100	50	100
4	100	25	100	100	100
5	100	100	100	100	100
6A	0		100	100	100
7	80	75	90	0	100
8	100	75	100	0	100
9	100	100	100	0	100
10	100	50	100	75	100
11	100	50	100	100	100
12	80	40	90	90	100
13	100	0	100	0	100